

Année 1931

THÈSE

N^o

508

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

par

FRANÇOIS-LOUIS BÉCAM

Né le 6 Février 1908 à CALLAG (C.-du-N.)

(Elève de l'École du Service de Santé Militaire)

Licencié-es-Sciences

Externe des Hôpitaux de Paris

**L'Anatoxine tétanique
et la
vaccination de l'homme
contre le tétanos**

Le Président : M^r le Professeur CARNOT

IMPRIMERIE MOUYSSET
145 bis, Rue d'Alésia, 145 bis
PARIS

—
1931

808

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

par

FRANÇOIS-LOUIS BÉCAM

Né le 6 Février 1908 à CALLAG (C.-du-N.)

(Elève de l'École du Service de Santé Militaire)

Licencié-ès-Sciences

Externe des Hopitaux de Paris

L'Anatoxine tétanique et la vaccination de l'homme contre le tétanos

Le Président : M^r le Professeur CARNOT

IMPRIMERIE MOUYSET

145 bis, Rue d'Alésia, 145 bis

PARIS

—
1931



I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLÈRC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	M. VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
	MAUCLAIRE.
Professeur sans chaire.....	MULON.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAIJOUANINE	Neurologie et psychiatrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD Henri..	Pathologie médicale.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHAILLEY-BERT...	Physiologie.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART	
d'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUGUENIN	Pathologie médicale.
HUTINEL	Hygiène.
JOANNON	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)...	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)..	Pathologie médicale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI ...	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MULON	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ...	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT..	
(Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS EN EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
GUÉNIOT	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
LEQUEUX	Obstétrique.	RETTERER	Histologie.
LEROUX ..	Anatomie pathologique.	ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MATHIEU	Clinique chirurgic.
CHIRAY	— id. —	MOCOQUOT	— id. —
DEBRÉ	— id. —	PROUST	— id. —
DUVOIR	— id. —	SCHWARTZ	— id. —
BASSET	Clinique chirurgic.	LE LORIER	— id. —
CHEVASSU	— id. —	LÉVY-SOLAL	Clinique obstétric.
HEITZ-BOYER	— id. —	METZGER	— id. —

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLE -BERT	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MON PERE ET A MA MERE
à qui je dois tout

A MA SŒUR
Témoignage d'affection

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Professeur CARNOT

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de clinique médicale

Médecin de l'Hôtel-Dieu

*pour l'honneur qu'il nous fait
en acceptant la présidence de
notre thèse.*

A Monsieur le Médecin-Commandant ZOELLER
Professeur au Val de Grâce

A Monsieur G. RAMON,
Directeur de l'Institut Pasteur de Garches

*dont les travaux ont inspiré
cette thèse et qui nous ont
guidé avec bienveillance. Qu'ils
veuillent bien trouver ici l'ex-
pression de notre respectueuse
reconnaissance.*

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

- MM. le Professeur P. DELBET
le Professeur F. WIDAL (*in memoriam*)
le Docteur PISSAVY (*in memoriam*)
le Docteur LAUNAY
le Professeur agrégé Ch. AUBERTIN
le Docteur APPERT
le Professeur NOBÉCOURT
le Professeur agrégé A. BASSET
le Docteur ROBINEAU
le Professeur agrégé HEITZ-BOYER
le Docteur HAUTANT

INTRODUCTION

A la fin du siècle dernier les études de Roux et Yersin avaient inauguré une voie nouvelle de recherches sur les produits toxiques élaborés par les microbes. Les travaux de Knud Faber, de Vaillard et Vincent inspirés des faits acquis ont établi combien est étroite la parenté qui relie le poison du tétanos à celui de la diphtérie. Le poison du tétanos exerce une action élective sur le système nerveux (Wasserman). La toxine diphtérique est également neurotrope; de plus leur action exige un temps d'incubation.

De cette pathogénie nouvelle devait découler une nouvelle thérapeutique. Behring et Kitasato en 1890, établirent que « si un lapin est rendu réfractaire au tétanos, le sérum sanguin de cet animal immunisé est capable de détruire les toxines du « bacille tétanique ». La sérothérapie antitétanique était née et, trois ans plus tard, Roux et Vaillard, dans un travail mémorable établissaient la valeur préventive du sérum antitétanique. Ils montraient en même temps que le sérum antitétanique n'a aucune action sur le tétanos déclaré, ceci contrairement aux affirmations de Behring et Kitasato.

Pour immuniser les chevaux producteurs de sérum sans leur faire courir trop de danger, Behring commençait par leur injecter sous la peau de la toxine tétanique additionnée de chlorure d'iode. Nocard et Vaillard employaient une toxine traitée par la liqueur de Gram. Ces divers traitements avaient pour but de rendre la toxine moins nocive et ainsi plus maniable.

Malgré l'emploi de cette toxine atténuée par l'iode il faut procéder avec précaution et l'immunisation est toujours longue à acquérir. En effet, l'iode en atténuant l'activité de la toxine, diminue aussi ses propriétés antigènes et une toxine rendue inoffensive par un contact prolongé avec l'iode ne confère aucune immunité.

Le procédé à la toxine iodée employé chez les chevaux producteurs de sérum n'est donc pas pratique pour rendre l'homme réfractaire au tétanos (Roux, C. R. Acad. Méd. 2 fév. 1926). V. Eissler et Lœwenstein (1) échouèrent complètement dans les essais tentés en 1915 avec un tel produit. En 1917 M. Vallée et L. Bazy s'appliquèrent à l'employer; les résultats qu'ils ont obtenus ne sont pas à l'abri de la critique scientifique (2).

(1) V. Eissler et Lœwenstein. Wiener Klin. Woch. 1915, p. 1224.

(2) En particulier et entre autres objections, comme ces auteurs injectaient leur vaccin à des sujets qui avaient reçu quelques jours auparavant du sérum, il n'est pas démontré que l'antitoxine décelée chez deux de leurs sujets vaccinés ait été d'origine active; elle pouvait être d'origine passive et provenir du sérum injecté.

Ces essais n'ont pas conduit à une formule efficace, pratique, définitive, de vaccination de l'homme contre le tétanos. L'anatoxine de Ramon est venue combler cette lacune.

L'ANATOXINE

Dans bon nombre d'ouvrages, l'anatoxine est présentée comme une « toxine formolée ». Cette appellation viciée, rapprochée de celle de « toxine iodée » est propre à prêter à confusion et à faire concevoir l'anatoxine comme un poison atténué par le formol, plutôt que par tel autre agent.

Ce n'est pas en une technique spéciale d'atténuation des toxines que consiste l'originalité de l'anatoxine de Ramon, c'est une idée nouvelle, une conception particulière, qui de la toxine a fait découler un produit nouveau bien établi, toujours semblable à lui-même, doué de propriétés caractéristiques.

Après avoir préparé l'anatoxine diphtérique à partir de la toxine, Ramon a montré (C.-R. Ac-Sc. 182-1925) que la toxine tétanique était susceptible de subir une transformation analogue, ainsi d'ailleurs que d'autres toxines microbiennes.

La préparation d'une anatoxine est une opération dont les modalités peuvent être variées mais dont le résultat est immuable. C'est une opération qui à tout moment peut-être contrôlée. Le complexe résultant de la mise en présence de toxine tétanique

et d'un agent physique ou chimique, pour mériter le nom d'anatoxine doit remplir certaines conditions essentielles : « Il doit avoir conservé vis-à-vis de l'antitoxine spécifique le pouvoir flocculant qui sert d'indicateur de la valeur antigène; il doit en outre se montrer parfaitement inoffensif vis-à-vis des animaux d'expérience les plus sensibles à la toxine tétanique (Ramon et Zoeller, An. I. P. août 1927).

De plus le terme d'anatoxine comporte cette double notion de la valeur antigène intrinsèque et de l'appréciation de cette valeur par la mesure du pouvoir flocculant vis-à-vis de l'antitoxine spécifique. De même, le sérum antitétanique est flocculable ce qui permet de mesurer son pouvoir antitoxique à l'aide d'une toxine ou d'une anatoxine prises comme étalon.

Pour obtenir l'anatoxine on utilise en pratique l'action combinée de l'aldéhyde formique et de la chaleur. A une toxine fraîchement filtrée, on ajoute 2 cc pour 1 litre de formol à 40 % et on porte le tout à l'étuve à 38°. Au bout d'un mois environ, la transformation est opérée; au lieu de formol on pourrait utiliser les aldéhydes éthylique, crotonique, la chaleur seule, la bile avec plus ou moins de succès. La réaction de flocculation vient nous fournir un moyen de contrôle de l'opération.

La transformation des toxines en anatoxines devient donc un phénomène contrôlable, réglable. De plus, on a constaté que le temps de flocculation est d'autant plus long que la toxine a séjourné plus longtemps à l'étuve et qu'elle a été traitée avec une

plus grande quantité d'aldéhyde formique. Or Ramon a montré que la lenteur excessive de la réaction de floculation caractérisait les antigènes de qualité inférieure.

Il faut donc, dans la technique de préparation agir sur la toxine suffisamment pour la rendre atoxique et pas trop, pour conserver intact son pouvoir antigène.

Ainsi la toxine tétanique traitée selon une méthode précise, rigoureusement définie permet d'obtenir un nouveau produit, l'anatoxine.

Dans la pratique, pour apprécier la valeur antigène d'une anatoxine par la mesure du pouvoir floculant, on opère très simplement : dans une série de tubes à hémolyse contenant chacun, 1 cc. d'anatoxine tétanique, on ajoute des quantités progressivement décroissantes d'unités antitoxiques (U.S.): 3 2,5-2-1,5-1 sous forme d'un sérum antitétanique convenablement choisi. Après avoir agité, on place ces tubes à l'étuve à 38°; au bout d'un certain temps, on constate que celui contenant 2 unités antitoxiques flocule; on dira donc que l'anatoxine essayée a une valeur égale à 2 unités antitoxiques ou antigéniques.

Par cette méthode très simple on peut donc doser les anatoxines comme les antitoxines, les étalonner, et leur utilisation pratique généralisée, devient donc possible. C'est la première fois que l'on parvient à apprécier la valeur d'un antigène quant à son pouvoir d'engendrer l'immunité. Jusqu'ici, la plupart

des vaccins microbiens étant administrés d'une façon plutôt empirique, ignorant que l'on était de la mesure de la valeur antigène.

De plus il faut s'assurer de l'inocuité de cette anatoxine et pour ce faire les auteurs ne considèrent comme telle qu'un produit, qui, injecté sous la peau d'un cobaye de 300 gr. à la dose de 10 cc. ne provoque aucune manifestation locale ou générale, tardive ou précoce d'intoxication tétanique. Notons en passant que cette dose relativement très élevée, inoffensive pour le cobaye est loin d'être approchée en pratique chez l'homme.

— L'anatoxine tétanique possède encore d'autres propriétés importantes : la transformation de la toxine en anatoxine est irréversible; son inocuité est absolue et définitive, de même que son pouvoir antigène est inaltérable; enfin, elle est thermostable puisque à 55° elle reste semblable à elle-même.

Toutes les propriétés que nous venons d'envisager : pouvoir flocculant indicateur de la valeur antigène intrinsèque, inocuité, stabilité, résistance à la chaleur, font de l'anatoxine tétanique un produit bien caractérisé qui se différencie nettement, et de la toxine fraîche, et des toxines plus ou moins riches en « toxoïdes » connues jusqu'ici. L'anatoxine représente l'antigène inoffensif du germe tétanique comme l'antitoxine tétanique en est l'anticorps spécifique.

EXPERIMENTATION DE L'ANATOXINE PURE CHEZ L'ANIMAL

L'anatoxine nettement établie, les auteurs essayèrent immédiatement ses possibilités. C'est ainsi qu'un cobaye, un mois après une injection sous-cutanée de 1 cc. d'anatoxine d'une valeur antigénique de 2 unités, résiste à une injection de toxine tétanique représentant plusieurs centaines de doses mortelles. Chez le cheval, deux injections de 10 cc. et 30 cc. faites à un mois d'intervalle suffisent à rendre l'animal réfractaire au tétanos et à en faire rapidement un bon producteur de sérum; alors qu'avec une toxine iodée, il faut, pour obtenir le même résultat, une trentaine d'injections.

A ce cheval ainsi préparé, on insère en plein muscle une écharde imprégnée de spores tétaniques et de germes divers; il résiste parfaitement à cette épreuve, alors que des témoins neufs font un tétanos mortel.

Après un tel résultat les auteurs furent naturellement amenés à rechercher une méthode d'immunisation pratique chez le cheval. On sait que cet

animal est très sensible et fréquemment sujet au tétanos; dans son tube digestif il héberge normalement des germes tétaniques; aussi, les auteurs ont recherché si dans le sérum de ces animaux ne s'est pas développé une antitoxine, résultat d'une infection bénigne antérieure comme cela se voit pour la diphtérie. Leurs recherches portant sur une centaine d'animaux dont deux avaient résisté à une infection tétanique sont restés négatives. Contre le tétanos l'immunité naturelle n'existe pas.

Descombey a démontré qu'un cheval est à l'abri du tétanos lorsque son sérum a un pouvoir antitoxique tel que sous le volume de 2 cc. il neutralise une quantité de toxines représentant une dose unique mortelle pour le cobaye. De cette façon on aura un test permettant de juger de l'état d'immunité d'un animal; la mesure de cette immunité sera donnée par la valeur antitoxique du sérum. Au cours de leurs expériences, Ramon et Descombey ont été amenés à conclure que l'anatoxine devait avoir un pouvoir antigène d'au moins 1,5 pour obtenir une immunité suffisante. Par la suite, les essais ont été faits à l'aide d'une anatoxine valant de 2 à 2,5 unités antigéniques.

Partant de cette anatoxine bien définie, quelle est la dose nécessaire pour conférer aux animaux d'expérience une immunité satisfaisante?

Un premier groupe d'animaux a été soumis à une injection unique sous-cutanée d'anatoxine, en quantité variant de 10 à 100 cc.; une prise de sang,

quelques semaines plus tard montre que leur sérum présente un pouvoir antitoxique insignifiant.

La quantité d'antigène injectée en dose unique n'intervient donc pas dans le développement de l'immunité; on se contentera donc de faire une injection de 5 ou 10 cc.

Mais, à cette série d'animaux ainsi préparés, faisons une deuxième injection d'anatoxine après un laps de temps plus ou moins long les constatations sont bien différentes :

Groupe I. — Injection unique d'une quantité quelconque d'anatoxine; au bout de quelques semaines immunité à peine décelable.

Groupe II. — Deux injections de 10 cc, à 15 jours d'intervalle. Avant la deuxième injection l'immunité est inappréciable; trois semaines après la deuxième injection, 1 cc. de sérum neutralise 1 à 3 doses mortelles pour le cobaye.

Groupe III. — Deux injections de 10 cc à 3 semaines d'intervalle; 15 jours après la deuxième injection 1 cc neutralise 1 à 5 doses mortelles.

Groupe IV. — Deux injections de 10 cc. à un mois d'intervalle; 10 jours après la deuxième injection, 1 cc. neutralise 5 à 20 doses mortelles.

Comment interpréter ces résultats? La première injection d'anatoxine confère à l'animal une aptitude particulière à réagir à de nouvelles sollicitations. Cette aptitude qui est une découverte de l'anatoxine, et qui a reçu le nom de « réactivité ac-

quise », s'accroît progressivement et atteint une valeur suffisante 3 semaines ou un mois après la première injection. C'est à ce moment que la deuxième injection sera donc le plus efficace et le cheval sera mis ainsi en état de résister victorieusement à une infection tétanique.

La technique consistera donc à injecter à l'animal par voie sous-cutanée, deux fois 10 cc d'anatoxine à un mois d'intervalle. Cette immunité varie; nulle après la première injection elle passe par un maximum, puis à partir du sixième mois elle décroît progressivement. Chez les chevaux du groupe IV ci-dessus, un an après la deuxième injection, 1 cc de sérum neutralise en moyenne trois doses mortelles; 18 mois après la vaccination 1 cc. de sérum ne neutralise plus qu'une dose de toxine mortelle pour le cobaye ce qui est amplement suffisant pour mettre le cheval à l'abri du tétanos.

La notion de réactivité acquise a amené les auteurs à rechercher de quelle façon réagit l'animal vacciné à une nouvelle injection d'anatoxine. C'est ainsi qu'un cheval ayant reçu deux injections de 5 cc à un mois d'intervalle il y a un an, et dont le sérum neutralisait à ce moment par cm^3 5 doses mortelles pour le cobaye, actuellement son sérum ne neutralise plus qu'une dose mortelle par cm^3 . Pratiquons une nouvelle injection de 10 cc. d'anatoxine pure. Elle sera absolument inoffensive; 7 jours après cette troisième injection, une saignée montre que 1 cc de sérum neutralise *ip-vitro* 10 doses mortelles de toxine! Le titre antitoxique du sérum de ce cheval a donc atteint par cette « injec-

tion de rappel » le double du maximum auquel il était parvenu à la suite de la première vaccination.

De toute cette expérimentation il résulte que la première injection d'anatoxine a préparé l'organisme à réagir à toute nouvelle injection d'antigène et que l'organisme répond de plus en plus vite à de nouvelles sollicitations par une immunité de plus en plus forte.

C'est exactement le contraire qui se produit dans l'immunité passive; sous l'effet des réinjections sériques, celle-ci de vient de plus en plus brève dans sa durée.

On conçoit l'intérêt pratique de ces considérations : au cheval déjà vacciné selon la technique décrite, on fera subir une injection de rappel deux ou trois ans après, et si par la suite l'animal se trouve un jour en danger d'infection tétanique une injection minime d'anatoxine sera utilement pratiquée. L'animal sera ainsi préservé du tétanos pour toute sa vie.

Cette immunité déjà satisfaisante obtenue par l'anatoxine pure, G. Ramon a cherché à la renforcer.

L'ANATOXINE ADDITIONNEE

DE SUBSTANCES NON SPECIFIQUES

En 1925, au cours de l'immunisation des chevaux producteurs de sérum antidiphtérique, Ramon avait remarqué que la présence d'une lésion inflammatoire, d'un abcès par exemple, au point d'injection de l'anatoxine, s'accompagne d'une augmentation parfois considérable du pouvoir antitoxique du sérum de l'animal injecté. C'est aussi ce qui se passe si la toxine ou l'anatoxine est additionnée de tapioca. Le rôle du tapioca n'est pas de permettre à l'animal une « résistance graduelle » puisque l'anatoxine est parfaitement tolérée, mais il permet à l'organisme de tirer un meilleur parti de l'antigène pour la production de l'antitoxine. Dans cette action interviennent l'inflammation locale et la leucocytose.

D'autres substances non spécifiques peuvent être utilisées, par exemple le Ca Cl^2 . Dès 1889, E. Roux et Yersin cherchant à vacciner l'animal d'ex-

périence avec la toxine diphtérique qu'ils venaient de découvrir, utilisèrent le précipité obtenu en faisant agir sur la toxine du chlorure de calcium; « si la matière toxique adhérerait assez au corps insoluble, disent-ils, elle ne diffuserait que lentement et ainsi se produirait peut-être l'accoutumance de l'animal. »

Dans une série d'expériences, G. Ramon, P. Descombey et E. Lemétayer ont constitué 4 lots de 5 chevaux chacun. Ceux du premier lot ont reçu à 4 semaines d'intervalle deux injections de 10 cc. d'anatoxine pure; ceux du deuxième lot ont reçu de l'anatoxine additionnée de 1/100 de tapioca. Pour les chevaux du troisième lot, l'anatoxine était précipitée par 1/100 d'alun et pour ceux du quatrième lot, le précipité était obtenu par l'addition d'une même proportion de chlorure de calcium. Huit jours après la deuxième injection, le dosage de l'antitoxine dans le sérum donne en moyenne les résultats suivants :

- 1^{er} lot: anatox. seule, titre antitoxique 0,005
- 2^e lot: anatox. + tapioca, titre antitox. 0,88
- 3^e lot: anatox. + alun, titre antitoxique 0,24
- 4^e lot: anatox. + Ca Cl², titre antitox. 0,33

En comparant ces chiffres on voit que l'addition de tapioca permet à l'organisme d'atteindre une immunité d'une valeur 150 fois plus grande qu'avec l'anatoxine seule et que l'action du tapioca est supérieure à celle du Ca Cl² et de l'alun.

De plus, l'expérimentation a montré que l'addition du tapioca provoque localement une simple réaction œdémateuse inoffensive, tandis qu'avec l'alun et le Ca Cl^2 , les accidents peuvent être plus sérieux.

L'addition d'agents chimiothérapiques tels que la tryparsamide ou l'atoxyl favorise également l'immunité, dans une proportion moindre toutefois que le tapioca; seulement, si l'on considère que dans ces associations le produit chimique ajouté à l'anatoxine conserve intégralement sa valeur thérapeutique propre, on voit tout l'intérêt pratique qui en découle.

Forts de ces nouvelles données et d'autres du même genre, G. Ramon et ses collaborateurs ont établi dès 1925 la méthode de vaccination des animaux domestiques contre le tétanos, au moyen d'anatoxine tétanique additionnée de tapioca stérilisé dans la proportion de 1 gr. de tapioca pour 100 gr. d'anatoxine; sans reprendre dans le détail ces opérations disons que des chevaux qui ont reçu deux injections d'anatoxine additionnée de tapioca à un mois d'intervalle, dix jours après la deuxième injection leur sérum neutralise au cm^3 de 200 à 600 doses mortelles. Deux ans après il est encore capable de neutraliser 40 à 80 doses mortelles. Pratiquement à ce moment une troisième injection de rappel de 10 cc. d'anatoxine au tapioca : sept jours après le pouvoir antitoxique du sérum fait un bond tel qu'un cm^3 neutralise plusieurs milliers de doses mortelles pour le cobaye!

Quel est le mécanisme de l'augmentation de l'antitoxine? Grâce à l'œdème inflammatoire à l'afflux leucocytaire au point d'injection, l'antigène se trouve retenu et son élimination retardée. L'organisme réagit mieux comme en témoigne l'hyperleucocytose constatée. Soituz dans une série d'essais a cherché à voir s'il y avait une certaine relation entre l'hyperleucocytose et la production d'antitoxine. En comparant les formules sanguines d'animaux soumis à des injections d'anatoxine pure ou d'anatoxine additionnée de tapioca, d'alun ou de Ca Cl^2 , il a montré que la vaccination avec l'anatoxine au tapioca s'accompagnait de la plus forte leucocytose en même temps que le sérum acquérait la plus forte valeur antitoxique. Il semble bien qu'il y ait là relation de cause à effet.

DE L'IMMUNISATION ANTITETANIQUE ACTIVE ET PASSIVE COMPAREES

Nous avons vu qu'après l'administration d'anatoxine suivant la technique indiquée, les animaux acquièrent une immunité active, solide et durable. Dans une série d'expériences, Ramon et Grasset se sont proposé de mettre en parallèle les résultats obtenus par la vaccination et par la sérothérapie préventive.

A un premier lot de 17 cobayes, du poids de 400 gr., on injecte l'anatoxine dans les conditions suivantes :

Sept d'entre eux reçoivent 2 cc. le 17 juin. A trois autres, on injecte 4 cc. le 7 juin; enfin les sept derniers sont injectés à deux reprises le 17 juin et le 1^{er} juillet avec 2 cc. d'anatoxine chaque fois.

Un deuxième lot de 16 cobayes, reçoit 2 cc. de sérum antitétanique (300 unités U.S.) : sept sont injectés le 25 juin; six le 1^{er} juillet; trois le 4 juillet.

Tous ces animaux, ainsi que sept témoins neufs sont soumis, le 6 juillet, à une injection d'un mé-

lange de deux cultures de Bac.tétanique additionné d'acide lactique, les souches utilisées étant différentes de celles ayant servi à la préparation soit de l'anatoxine, soit de la toxine utilisée pour préparer le sérum.

Les animaux du 1^{er} lot (anatoxine) restent parfaitement indemnes, alors que les sept témoins font des accidents tétaniques dès le 2^e ou 3^e jours et meurent en 48 heures. Chez les cobayes du 2^e lot injectés avec le sérum antitétanique, 5 d'entre eux font des accidents et succombent à plus ou moins longue échéance. De ces cinq cobayes, trois avaient reçu du sérum 12 jours avant l'épreuve et ont présenté du tétanos local respectivement 14, 17 et 20 jours après l'injection de sérum. Le quatrième a présenté du tétanos 4 jours après l'épreuve, soit 10 jours après avoir reçu du sérum; et enfin, le cinquième cobaye éprouvé 48 h. après l'injection du sérum est atteint de tétanos 11 jours après cette injection. Les 11 survivants du deuxième lot sont encore indemnes 5 semaines après.

Ces faits mettent une fois de plus en évidence la grande stabilité de l'immunité due à l'anatoxine et qui contraste avec la stabilité relative de l'immunité passive due au sérum; de plus ils montrent la fréquence des accidents tétaniques post-sériques toujours à craindre dans la pratique.

Dans le même ordre d'idées Ramon et Lafaille ont effectué des essais comparatifs d'immunisation par l'anatoxine seule, par des mélanges anatoxine-antitoxine avec excès d'antitoxine et enfin par des injections simultanées d'anatoxine et d'antitoxine.

A un premier lot de cobayes on injecte 1 cc. d'anatoxine.

A ceux d'un deuxième lot on injecte le mélange de 1 cc. d'anatoxine et 0 cc. 5 de sérum antitétanique (ce qui représente un excès d'antitoxine de 4.500 unités).

Aux animaux du troisième lot on injecte du côté droit 1 cc. d'anatoxine et à gauche 0 cc. 5 de sérum (donc même quantité que le mélange injecté au deuxième lot).

Enfin, à ceux du quatrième lot on injecte une quantité de sérum correspondant à 4.500 unités.

Seize jours après on soumet certains de ces animaux à l'épreuve de la toxine tétanique. Ceux du premier lot (anatoxine) supportent parfaitement 60 doses mortelles.

Ceux des autres lots ne résistent même pas à 2 doses mortelles. Ceci montre que l'action immunisante de l'anatoxine a été gênée par la présence d'antitoxine et d'autre part que malgré l'injection d'une forte dose de sérum, 16 jours après, il ne reste plus suffisamment d'antitoxine pour protéger le cobaye contre la toxi-infection tétanique.

Maintenant, aux cobayes qui restent, dans chacun des quatre lots précédents, injectons 1 cc d'anatoxine 20 jours après la première intervention. Sept jours après cette deuxième injection, à l'épreuve, on constate un bond antitoxique du sérum chez les animaux du premier lot: il neutralise plusieurs centaines de doses mortelles et ces animaux sortent parfaitement indemnes de l'épreuve à la toxine.

Ceux du troisième lot offrent une résistance très nette mais moins marquée toutefois : certains supportent à peine 10 doses mortelles, tandis que d'autres résistent à 50 doses de toxine. Quant à ceux des deuxième et quatrième lots, ils succombent ainsi que les témoins neufs à l'injection de 5 doses mortelles, avec un léger retard parfois sur ces derniers.

Des expériences semblables répétées chez le lapin ont donné des résultats du même ordre, mais avec plus de constance dans l'immunité des animaux chez lesquels l'injection d'anatoxine faisait suite aux injections simultanées d'anatoxine et d'antitoxine (troisième lot de cobaye).

De tout ceci, il résulte donc : que l'immunité active peut être obtenue chez les petits animaux de laboratoire par l'injection d'une dose d'anatoxine faisant suite à des injections simultanées de sérum et d'anatoxine, et d'autre part que l'injection du mélange anatoxine-antitoxine à gros excès d'antitoxine ne confère pas l'immunité; au contraire, elle semble gêner l'action de l'anatoxine injectée ultérieurement.

LA VACCINATION ANTITETANIQUE

PAR L'ANATOXINE CHEZ L'HOMME

On connaît l'action bienfaisante de la sérothérapie préventive du tétanos, mais on sait aussi que cette action est malheureusement limitée. L'immunité passive qu'elle confère est de courte durée et les réinjections s'accompagnent de phénomènes sériques désagréables pour le malade, qui bien souvent refusera l'injection préventive. On conçoit l'embarras du médecin ! Faire une injection de sérum en cas de plaie anfractueuse, souillée, très bien, mais ne pas en faire lorsqu'il s'agit d'une simple excoriation de la peau ? Les indications de la sérothérapie sont donc trop arbitraires. Le tétanos n'est pas une affection tellement répandue dans nos pays qu'il faille le redouter chaque fois que l'on se trouve en présence d'un accident. Ici, il éclate brusquement à la suite d'une plaie minime, insignifiante, et là des blessés présentant des lésions étendues, souillées y échappent !

Il était donc désirable de trouver une méthode d'immunisation active, pratique et efficace qui mette l'homme à l'abri du tétanos pour toute sa

vie et qui laisse toute tranquillité au médecin chaque fois que le sujet présentera des blessures suspectes, sans avoir recours à des injections désagréables. (Nous verrons plus loin que les injections d'anatoxine sont exemptes d'accidents.)

Cette méthode, avant d'être généralisée, s'adresse plus particulièrement aux sujets que leur profession expose aux risques de l'infection tétanique : agriculteurs, palefreniers, ouvriers, etc...

D'autre part on connaît la fréquence du tétanos en cas de guerre, de campagnes militaires, surtout aux colonies; dans ces cas, une vaccination systématique aurait l'avantage de rendre inutile la sérothérapie préventive et d'en éliminer les inconvénients.

C'est vers ces buts qu'ont tendu les efforts de MM. Ramon et Zoeller depuis de nombreuses années.

L'anatoxine employée est celle dont nous venons d'étudier les effets chez le cobaye et chez le cheval. Sans revenir sur toutes ses propriétés nous savons qu'elle s'est montrée inoffensive pour les animaux d'expérience. En est-il de même chez l'homme? On sait que l'injection d'anatoxine diphtérique s'accompagne parfois d'une légère réaction inflammatoire locale. L'injection d'anatoxine tétanique faite chez l'homme à la dose de 0 cc 5 de 1 cc et de 2 cc, est absolument inoffensive, elle ne provoque ni réaction locale, ni réaction générale.

Sur plus de 175 injections pratiquées en 1926 à la période des essais, les auteurs n'ont noté aucun accident. A. Lafaille a d'ailleurs vérifié le premier sur lui-même, l'inocuité de l'anatoxine tétanique.

Avant de commencer leurs travaux la première idée des auteurs a été, comme dans l'expérimentation chez l'animal, de rechercher si l'homme ne peut pas posséder un certain degré d'immunité vis-à-vis de la toxi-infection tétanique, immunité qui lui aurait été conférée par une atteinte bénigne antérieure par exemple. Ils ont obtenu des résultats négatifs, bien que deux des sujets étudiés eussent fait dans le passé des accidents tétaniques. Il en a été de même chez des sujets coloniaux (annamites, arabes, noirs africains), bien que Tenbrock et Bauer aient constaté qu'une assez forte proportion de Chinois ont un sérum plus ou moins riche en antitoxine tétanique.

Donc les sujets soumis à la vaccination par l'anatoxine tétanique ne recélaient pas de traces appréciables d'antitoxine spécifique dans leur sérum.

L'anatoxine utilisée au cours des essais, mesurée grâce à la réaction de flocculation est choisie telle qu'elle ait une valeur comprise entre 2 et 3 unités antigéniques (U.S.) On connaît le pouvoir immunisant de cette anatoxine chez l'animal d'expérience, quelle est maintenant sa valeur antigène chez l'homme?

Les auteurs ont remarqué que tous les sujets n'avaient pas la même aptitude à produire de l'an-

titoxine. En moyenne sur 10 sujets, il y en a un chez lequel cette aptitude est très nettement supérieure à celle des 9 autres.

Le 21 août, 9 hommes reçoivent 1 cc d'anatoxine; un mois après, le 25 septembre leur sérum ne neutralise pas une dose mortelle pour le cobaye par cm^3 . Mais une nouvelle injection de 1 cc pratiquée le 5 octobre chez quatre de ces sujets donne un résultat tel que leur sérum neutralise de 1 à 10 doses mortelles par cm^3 .

Nous retrouvons ici les mêmes faits que nous avons constatés chez l'animal d'expérience. De même dans une deuxième série, 12 sujets reçoivent à 15 jours d'intervalle 0 cc. 5 ou 1 cc, puis 2 cc. d'anatoxine; 40 jours après la deuxième injection, 1 cc. de sérum neutralise 1 dose de toxine mortelle pour le cobaye. A ce moment on fait une troisième injection de 1 cc. d'anatoxine; 8 jours après leur sérum neutralise suivant les sujets de 1.000 à 3.000 doses mortelles par cc.

Donc l'anatoxine tétanique est capable de déterminer chez l'homme comme chez l'animal d'expérience, l'apparition dans son sérum d'antitoxine en quantité suffisante pour le mettre à l'abri d'une infection tétanique.

Il convient donc maintenant d'étudier les modalités de cette vaccination de façon à en déduire une technique facilement applicable.

LES VOIES D'INTRODUCTION DE L'ANATOXINE DANS L'ORGANISME HUMAIN

Dans l'étude expérimentale de la question nous n'avons parlé que de la voie sous-cutanée d'introduction de l'anatoxine. C'est en effet celle qui donne les résultats les plus constants. Mais, chez l'homme il était intéressant de se demander si d'autres voies ne pouvaient pas convenir pour cet usage. Ramon et Grasset ont montré que dans certaines conditions l'anatoxine tétanique administrée par voie buccale au lapin ou au cobaye peut lui conférer une certaine immunité. Chez l'homme, les essais tentés sont restés infructueux malgré les fortes doses utilisées et leur répétition, malgré un décapage préparatoire à l'aide de pilules de bile. Les auteurs attribuent cet échec au chimisme gastrique et intestinal de l'omnivore.

Ramon et Zoeller ont obtenu des résultats meilleurs par la voie nasale, d'ailleurs comparables à ceux acquis par ces auteurs avec l'anatoxine diphtérique. Quatre sujets soumis à des injections sous-cutanées d'anatoxine tétanique présentent un sérum neutralisant respectivement 40, 50, 100 et 500

doses mortelles pour le cobaye. Pendant 6 jours pratiquons des instillations bi-quotidiennes d'anatoxine concentrée et glycérinée (1/5 c.) nous constatons que 8 jours après la dernière instillation leur sérum neutralise 200, 400 et 500 doses mortelles.

L'anatoxine est donc absorbable par le rhinopharynx, mais si l'on tient compte de la grande quantité d'antigène mise en jeu, le résultat n'est pas comparable à celui que donne la voie sous-cutanée. C'est cette dernière qui se montre la plus précise, la plus sûre et la plus économique.

Nous avons vu que l'injection sous-cutanée d'anatoxine tétanique est parfaitement inoffensive que l'on ne constate jamais cette réaction inflammatoire locale appelée anatoxi-réaction, fréquente avec l'anatoxine diphtérique, même si l'anatoxine tétanique est injectée dans le derme à une dilution quelconque.

Il est même assez curieux de remarquer que l'introduction brutale dans l'organisme humain d'une substance telle que l'anatoxine tétanique qui produit dans le sérum des modifications importantes ne se traduise par aucune réaction de cet organisme.

DES ESSAIS DE VACCINATION

PAR L'ANATOXINE TETANIQUE

L'anatoxine étant introduite par voie sous-cutanée, nous avons vu qu'après injection de 1 cc. le sérum humain neutralise un mois après, à peine une dose mortelle pour le cobaye. Cependant cet animal d'épreuve meurt moins rapidement qu'un cobaye témoin. Une première injection d'anatoxine fait apparaître dans le sérum du sujet des quantités inappréciables d'antitoxine, du moins des quantités très minimales. Seulement, cette injection semble rendre l'organisme plus apte à réagir à une injection ultérieure. Ces faits avaient déjà été constaté chez l'animal d'expérience, cobaye ou cheval.

Cette aptitude de l'organisme s'accroît progressivement pour atteindre un maximum un certain temps après l'injection. Chez les sujets dont nous parlons plus haut, une deuxième injection de 1 cc. faite 10 jours après la première, augmente la valeur antitoxique de leur sérum dans une notable proportion. En effet, au lieu d'une dose mortelle par cm³ (faible), il neutralise maintenant de 1 à 10 doses selon les individus.

Il s'agit donc d'étudier quelles sont les meilleures conditions d'une vaccination pour pouvoir profiter au maximum de cette réactivité acquise conférée à l'organisme par une première injection d'anatoxine.

La réactivité acquise augmentant progressivement, augmentons donc l'intervalle de temps entre la première et la deuxième injection et recherchons 8 ou 10 jours après cette deuxième injection quel est le taux de l'antitoxine humorale. Voici ce que l'on constate :

1° Deuxième injection 15 jours après la première; 10 jours après 1 cc. neutralise 1 à 10 doses mortelles;

2° Deuxième injection, 21 jours après la première, 10 jours après 1 cc. neutralise 10 à 20 doses mortelles;

3° Deuxième injection 31 jours après la première, 10 jours après 1 cc. neutralise 100 doses et plus.

Et si maintenant dans le troisième cas nous faisons une troisième injection, nous obtenons la neutralisation de 1.000 à 2.000 doses mortelles par cm³.

Les résultats chez l'homme sont donc identiques à ceux que l'on avait constaté lors de l'expérimentation chez l'animal. (Les chiffres donnés ci-dessus sont des moyennes établies sur des séries de 8 ou 10 sujets chacune.)

Nous voyons donc l'efficacité de la troisième injection dite injection de rappel, qui fait faire au taux antitoxique du sérum un bond prodigieux.

L'organisme stimulé à plusieurs reprises par des injections répétées d'anatoxine, loin de s'épuiser répond au contraire de plus en plus énergiquement à ces nouvelles sollicitations.

La technique de la vaccination par l'anatoxine permet d'étudier dans d'excellentes conditions cette ressource de l'organisme.

La troisième injection dite de rappel donne des résultats différents selon qu'elle est pratiquée un temps plus ou moins long après la deuxième injection.

Ainsi, chez des sujets ayant reçu à 15 jours d'intervalle deux injections de 1 cc. d'anatoxine, une troisième injection de 1 cc. 8 jours après la deuxième, fait passer la valeur antitoxique du sérum de 1 à 10 doses mortelles. Si cette troisième injection est faite 1 mois après la deuxième, la réactivité acquise s'est bien développée et le sérum des sujets neutralise alors de 1.000 à 3.000 doses mortelles.

Ces faits ont deux conséquences d'ordre pratique. La première c'est qu'il faut laisser entre les deux premières injections un temps suffisant pour permettre à la réactivité acquise d'atteindre une certaine valeur. La deuxième est qu'il est possible d'accroître très rapidement chez un sujet vacciné le taux de l'antitoxine humorale et ceci par une stimulation opportune de la réactivité acquise.

Nous venons de voir que dans les meilleures conditions l'immunité active due à l'anatoxine nécessite une période d'environ 6 semaines pour donner des garanties suffisantes. Les auteurs ont cherché à abréger cet intervalle mais sans résultat. (Tous les essais que nous venons de relater ont été effectués au moyen de doses d'anatoxine voisines de 1 cc. à chaque injection.)¹⁾

Si nous pratiquons des injections de doses supérieures, 3 ou 4 cc d'anatoxine à 15 jours d'intervalle, nous remarquons que le taux antitoxique du sérum de ces sujets est sensiblement le même que ce qu'on obtient en injectant dans le même délai des doses de 1 cc.

D'un autre côté si, chez une série de 12 sujets, nous pratiquons en 10 jours trois injections de doses croissantes d'anatoxine de 2, 3 et 5 cc. en laissant entre chaque injection un intervalle de 5 jours. nous constatons avec étonnement que chez 11 de ces sujets le sérum ne révèle aucune trace d'antitoxine, 10 jours après la troisième injection. Chez un seul d'entre eux sur 12, nous avons une immunité correspondant à la neutralisation de 10 doses mortelles par cc. (1).

Ces faits : nécessité d'un intervalle entre les injections, inanité des doses fortes et inefficacité des

(1) Nous avons déjà vu qu'un sujet sur 12 en moyenne possédait une sensibilité spéciale à l'anatoxine. De plus les mauvais donneurs sont très rares; une troisième injection suffit à donner aux plus réfractaires une immunité appréciable.

injections rapprochées, semblent se rapprocher des phénomènes de sensibilisation anaphylactique. L'expérimentation ne justifie pas cette hypothèse : les injections préparantes intra-dermiques ou sous-cutanées de doses minimales d'anatoxine se sont montrées inefficaces.

Il faut donc nous en tenir aux deux injections de 1 cc. chacune pratiquées à un mois d'intervalle, et nous savons que 8 jours après cette deuxième injection le sérum du sujet neutralise en moyenne 100 doses mortelles par cc. Cette immunité décroît lentement par la suite; elle peut tomber à 10 doses mortelles. A ce moment pratiquons une troisième injection de 1 cc. d'anatoxine nous voyons le taux antitoxique du sérum faire un bond tel que 4 jours après l'injection il neutralise 100 à 300 doses mortelles par cc.; 8 jours après il en neutralise 1.000! L'ascension consécutive à une injection de rappel est donc précoce et rapide; cela n'est pas sans intérêt pratique.

On peut se demander si ce bond antitoxique dans les humeurs n'est pas compatible seulement à un bon état général du sujet, s'il garde toute sa valeur chez des sujets déprimés, anémiés, présentant une infection aiguë ou ayant reçu antérieurement des vaccins ou sérums non spécifiques. Les auteurs possèdent des observations qui montrent que quel que soit l'état général du malade l'injection de rappel produit sensiblement le même effet que chez des sujets sains.

L'ANATOXINE ADDITIONNEE DE SUBSTANCES NON SPECIFIQUES LES VACCINATIONS ASSOCIEES

Dans un paragraphe de l'étude expérimentale de l'anatoxine tétanique nous avons montré les résultats obtenus par l'addition à l'anatoxine de tapioca ou de produits chimiques tels que le chlorure de calcium, l'atoxyl et la tryparsamide. Dans le même ordre d'idées, Ramon et Zoeller ont fait chez l'homme des essais de « vaccins associés », c'est-à-dire de mélanges d'anatoxine et d'un vaccin microbien ou encore de mélange de plusieurs anatoxines ou toxines.

Le procédé de vaccination par l'anatoxine additionnée de tapioca est difficilement applicable à l'homme, aussi Ramon et Zoeller ont-ils cherché à remplacer le tapioca par différentes substances : fécule, lait stérilisé, mais sans grand succès. Ils ont obtenu des résultats favorables en injectant au sujet à immuniser le mélange ex-tempor. de 10 cc. de son sang avec 1 cc. d'anatoxine; mais cette technique est difficilement applicable.

L'emploi comme adjuvant d'un vaccin microbien, tel le vaccin typhoïdique, permet à la fois de déterminer une réaction locale utile et de faire d'une injection une double vaccination.

Nous avons vu que chez l'animal d'expérience, cette réaction inflammatoire locale produisait une meilleure utilisation de l'antigène injecté, se traduisant par un taux antitoxique du sérum plus élevé.

Avant tout essai on s'est assuré de la parfaite innocuité du mélange anatoxine + vaccin T.A.B. pour le cobaye et le lapin, et au cours de ces recherches on a utilisé soit le T.A.B. chauffé, soit le lipovaccin T.A.B.

Chez 5 sujets, pratiquons à 15 jours d'intervalle deux injections d'anatoxine + T.A.B. ou d'anatoxine pure, puis une troisième de 1 cc. d'anatoxine pure 8 jours après la deuxième. Huit jours après cette troisième injection, l'examen des sérums donne les résultats suivants :

N° 1 Dav		neutralise	10 doses mort.
N° 2 Bern		—	2 à 10 —
N° 3 Bi		—	2 à 10 —
N° 4 Bil		—	2 à 10 —
N° 5 We		—	2 à 10 —

Un mois après la troisième injection, le taux d'antitoxine a augmenté légèrement :

N° 1 Dav	neutralise	20	doses mort.
N° 2 Bern	—	30	—
N° 3 Bi	—	20	—
N° 4 Bil	—	3	—
N° 5 We	—	5	—

Pratiquons une nouvelle injection de rappel de 1 cc. d'anatoxine pure, nous constatons toute la valeur de la réactivité acquise. En effet, 8 jours après cette injection, nous constatons que :

N° 1 Dav	neutralise	1500	doses mort-
N° 2 Bern	—	3000	—
N° 3 Bi	—	1000	—

or de ces sujets, les n° 4 et 5 n'ont reçu que de l'anatoxine pure et on constate que leur degré d'immunité est nettement inférieur à celui des autres sujets ayant reçu le mélange. De plus, tandis que les n° 4 et 5 recevaient à la deuxième injection 2 cc. d'anatoxine pure, les autres ne recevaient que 1 cc. d'anatoxine, pour les n° 1 et 2; et 1,5 cc. pour le n° 3 additionnée de 1 cc. de T. A. B.

L'addition d'un vaccin favorise donc l'action de l'antigène tétanique. En ce qui concerne l'action du vaccin typhoïdique ainsi associé, les auteurs ne peuvent conclure fermement : le pouvoir agglutinant du sérum n'étant pas un témoignage d'immunité.

Chez les trois sujets de la série précédente, les deux premiers avaient déjà été immunisés contre les infections typhoïdes; seul le n° 3 était un sujet

neuf et on voit que les résultats obtenus dans ces deux cas peuvent être confondus.

Avec le lipo-vaccin T.A.B., les résultats sont du même ordre et ceci a amené les auteurs à essayer l'association anatoxine+huile qui a donné de meilleurs résultats que l'anatoxine pure.

Il y aura donc avantage à utiliser la vaccination associée anatoxine+T.A.B, aussi bien chez les sujets neufs que chez ceux possédant déjà un certain degré d'immunité typhoïdique du fait d'une vaccination antérieure. D'une pierre on fait deux coups et les résultats obtenus sont meilleurs.

SIGNIFICATION DE L'ANATOXINE

VALEUR ET DUREE DE L'IMMUNITE

Nous avons vu qu'à la suite d'injections d'anatoxine tétanique il se produit dans le sérum des sujets vaccinés une certaine quantité d'antitoxine. Les injections d'anatoxine provoquent également chez l'homme l'apparition de sensibilisatrices décelables par la réaction de fixation.

Quelle est la relation entre le taux du sérum en sensibilisatrices et le degré d'immunité? Zoeller et Decamps qui ont étudié cette question ont constaté que chez des sujets neufs il n'y a pas de traces de sensibilisatrices spécifiques, et que celles-ci se développent au cours de la vaccination par l'anatoxine. Le sérum des sujets vaccinés acquiert donc la propriété de fixer l'alexine en présence d'anatoxine tétanique. Par la mesure des sensibilisatrices aurait-on un moyen de mesurer le degré d'immunité? Les recherches de Zoeller et Decamps ont montré qu'il n'en saurait être question. L'anatoxine fait bien apparaître dans le sérum les sensibilisatrices mais le taux de celles-ci est très variable:

on peut trouver des sérums ayant un fort pouvoir antitoxique qui en sont dépourvus, de même des sérums à faible pouvoir antitoxique peuvent être riches en sensibilisatrices.

Cependant ces deux éléments varient dans le même sens comme on peut le constater à la suite d'une injection de rappel; seulement leurs rapports entre eux nous échappent. Cette étude a permis néanmoins d'entrevoir les relations existant entre les phénomènes allergiques, les modifications humorales et la notion de réactivité antitoxique.

Quel est donc le test qui nous permettra de juger si le taux d'antitoxine humoral obtenu par la vaccination suffit pour mettre le sujet vacciné à l'abri de la toxi-infection tétanique?

L'organisme ne nous fournit aucune indication à ce sujet. La mesure des sensibilisatrices n'a aucune valeur à ce point de vue. D'autre part, vis-à-vis de la toxi-infection tétanique il ne saurait être question d'une réaction analogue à la réaction de Schick qui donne de précieux renseignements en ce qui concerne l'immunité diphtérique.

Pour connaître l'efficacité de la vaccination par l'anatoxine il ne nous reste que des points de comparaison qui sont d'ailleurs une indication suffisante.

Nous avons vu qu'un cheval vacciné, dont le sérum neutralise par cm^3 une dose de toxine mortelle pour le cobaye, est à l'abri du tétanos. Or par la vaccination le taux antitoxique du sérum hu-

main atteint une valeur nettement supérieure à ce minimum.

La sérothérapie préventive nous fournit un élément de comparaison plus rigoureux encore. Nous savons que celle-ci est réellement efficace pendant une huitaine de jours et qu'une injection de 10 cc de sérum permet au malade de neutraliser par cc 100 doses mortelles. Or par l'anatoxine nous atteignons au cc des chiffres de l'ordre de 1000 à 3000 doses et même davantage.

L'immunité obtenue par l'anatoxine est donc suffisante quant à son degré.

Combien de temps dure-t-elle? Le taux des antitoxines dans le sérum baisse lentement; au bout d'une année il est encore suffisant, mais comme la réactivité acquise garde toute sa valeur, grâce à une injection de rappel, on fera réapparaître les antitoxines.

Voici un exemple entre autres :

Gr... reçoit 3 injections de vaccins associés suivant la technique décrite. La 3^e injection remonte au 10-12-25. Le 19-12-25, son sérum neutralise 2000 doses mortelles au cc. Treize mois après il neutralise encore 200 doses au cc (2 doses mortelles par cc mettent l'homme à l'abri de la toxi-infection tétanique). On fait une injection de rappel de 1 cc le 9 janvier 1926. Huit jours après, le sérum neutralise environ 20.000 doses par cc!

En mai-juin 1926, une série de 80 adultes est vaccinée au moyen de 2 injections seulement : la

1^{re}, 1 cc d'anatoxine + 1 cc TAB; la 2^e, 2 cc d'anatoxine pure.

Des prises de sang montrent la variation de taux d'antitoxine :

Au bout de 6 mois, 1 cc neutralise plus de 100 doses mortelles.

Au bout de 9 mois, 1 cc neutralise environ 100 doses mortelles.

Au bout de 12 mois, 1 cc neutralise de 20 à 100 doses mortelles.

Un an après, en 1927, on pratique chez certains de ces sujets une injection de rappel de 1 cc 5 d'anatoxine pure. En novembre 1928 on examine le sérum des 80 sujets :

Chez ceux n'ayant pas reçu l'injection de rappel, donc 2 ans 1/2 après la vaccination, 1 cc neutralise plus de 10 doses mortelles.

Chez les autres, c'est-à-dire, 1 an après la ré-injection, 1 cc neutralise plus de 1000 doses!

La durée de l'immunité est donc illimitée en pratique, puisqu'elle est aisément renouvelable.

Au cours de l'étude expérimentale, nous avons vu que l'immunité active pouvait être obtenue chez les petits animaux de laboratoire, par injection d'anatoxine faisant suite à des injections antérieures d'antitoxine.

Ceci a une grosse importance chez l'homme. En effet, voici un sujet neuf, porteur d'une plaie douteuse; on lui injecte du sérum pour le mettre immédiatement à l'abri du tétanos possible. Il serait intéressant de profiter de cette injection d'antitoxine pour lui préparer une immunité active au moyen d'anatoxine. Dans ce cas, pour être sûr que l'immunité obtenue est bien active et non due au sérum, les auteurs se basent sur les constatations suivantes : si le taux d'antitoxine ne varie pas, ou mieux augmente au cours d'examen successifs, l'immunité est bien due à l'anatoxine. De plus l'injection de rappel en cas d'immunité active, accroît le taux antitoxique, ce qui ne saurait avoir lieu en fait d'immunité passive.

Au début de leurs essais, Ramon et Zoeller ont employé la technique suivante :

Le même jour, 10 cc de sérum et 1 cc d'anatoxine (injections différentes) 3 semaines après, 1 cc d'anatoxine.

Il a été constaté que chez certains sujets la présence du sérum gêne légèrement l'action de l'anatoxine.

Avec cette technique, 10 jours après la 1^{re} injection, l'immunité passive tend vers zéro et l'immunité active n'est pas encore établie. Pour réduire cet écart, variable selon les individus, Ramon et Zoeller ont préconisé la méthode suivante :

Le 1^{er} jour, 10 cent. de sérum, puis 2 ou mieux 3 cc d'anatoxine.

10 jours après, 10 cent. de sérum.

10 jours après, 2° injection de 2 cc d'anatoxine.

Du 1^{er} au 20^e jour, le sujet est en état d'immunité passive; à ce moment l'immunité active due à la 1^{re} injection d'anatoxine commence à s'installer et elle fait suite à l'immunité passive. (Les résultats ont montré que deux injections de 10 cc de sérum n'empêchent pas l'immunité active de s'établir.)

Comme nous l'avons dit plus haut, ce passage de l'immunité passive à l'immunité active présente un gros intérêt pratique. Bien des sujets (que leur profession expose aux accidents) ont reçu de multiples injections de sérum préventif, et ce, à l'occasion de traumatismes parfois insignifiants, par un médecin prudent, soucieux avant tout de se mettre à l'abri d'une catastrophe. Ces injections répétées ont pu provoquer des accidents sérieux désagréables. Cette situation a créé dans le corps médical une sorte de malaise et de nombreuses controverses dont s'est émue d'Académie de médecine; une commission fut chargée d'étudier la question.

Dans son rapport à la séance de l'Académie de médecine du 14 avril 1931, M. Gosset montre tous les bienfaits de la sérothérapie préventive, les services qu'elle a rendus, mais il ressort aussi que celle-ci n'a pas d'indications précises, le médecin est seul juge de son opportunité. Aux inconvénients inévitables de l'immunité passive, MM. Vaillard et Roux opposent tous les avantages de l'immunité active et préconisent la vaccination par l'anatoxine.

M. Carnot demande à la sérothérapie une protection d'urgence du sujet et propose de substituer à cette immunité passive passagère, une immunité active et durable, selon la technique de Ramon et Zoeller.

La circulaire ministérielle du 11 février 1931 donne toutes les directives au sujet de l'application de cette méthode dans l'armée et celle du 8 juillet prévoit l'organisation d'un contrôle sérieux ayant pour but de rechercher à époques déterminées, le titre antitoxique du sérum des sujets ainsi immunisés.

Jusqu'ici nous n'avons envisagé l'anatoxine que comme moyen de faire acquérir à l'homme une immunité active, solide et durable. Il nous faut signaler une particularité intéressante.

A la suite d'une expérimentation rigoureuse, L. Nattan-Larrier, Ramon et Grasset, ont constaté chez le cobaye et le lapin que la toxine tétanique ne traverse pas le placenta (on en retrouve des traces chez le fœtus du cobaye) mais que les antitoxines le traversent en proportion notable.

Ces mêmes auteurs ont étudié l'immunité antitétanique chez le nouveau-né. L'anatoxine s'est toujours montrée inoffensive chez ces derniers, mais l'immunité active est plus faible que chez l'adulte; deux injections de 0 cc 5 et 1 cc faites à 3 semaines d'intervalle, lui permettent de neutraliser par cc de sérum 2 doses mortelles pour le cobaye.

Mais grâce au passage des antitoxines à travers le placenta, nous avons la possibilité de mettre le

nouveau-né à l'abri du tétanos ombilical, cause d'une forte mortalité infantile dans certaines régions de l'Afrique.

En effet une femme reçoit au début du 8^e mois de sa grossesse, trois injections d'anatoxine de 1 cc chacune. Un cc de son sang neutralise 600 doses mortelles pour le cobaye. L'immunité du fœtus sera une immunité passive, 1 cc du sang du nouveau-né neutralise environ 200 doses mortelles. Cette immunité peut durer 2 mois.

UTILISATION PRATIQUE DE L'ANATOXINE TETANIQUE

L'anatoxine ayant été rigoureusement expérimentée, G. Ramon et Zoeller ont posé d'une façon précise ses indications et la technique à employer.

On peut se trouver en présence de 2 cas :

1° Protection d'urgence d'un blessé. 2° Vaccination d'une collectivité en dehors de toute menace imminente de tétanos.

I. — VACCINATION ANTITÉTANIQUE

D'URGENCE

Lorsqu'on est en présence d'un blessé, la sérothérapie reprend tous ses droits grâce à son action immédiate. L'immunité passive conférée ne dépasse pas une dizaine de jours et dans les traumatismes avec grand délabrement on peut être obligé de répéter jusqu'à 5 fois tous les 8 jours ces injections sériques.

Or, d'une part les réinjections sériques s'accompagnent d'une immunité de plus en plus faible; d'autre part, les infections tétaniques post-sériques, fréquentes pendant la dernière guerre, ne sont pas rares en pratique médicale.

Les auteurs se sont proposé, d'une part, de mettre l'individu à l'abri de ces accidents tétaniques tardifs, d'autre part de profiter de l'injection sérique pour substituer à l'immunité passive une immunité active.

Voici ce qu'ils conseillent :

Tout d'abord injection de 10 cc de sérum.
Puis le même jour et en un point différent, injection de 1 cc d'anatoxine.

Le 10° jour, 10 cc de sérum.

Le 20° jour, 2 cc d'anatoxine.

Jusqu'au 20° jour, le sujet est sous l'influence de l'immunité passive. A partir du 20° jour, sous l'effet de la 2° injection d'anatoxine, l'immunité active devient efficace.

II. — VACCINATION ANTITETANIQUE

SYSTEMATIQUE

Pour permettre à la réactivité acquise de se développer et afin d'en tirer le meilleur parti, attendre un mois avant la 2^e injection. Donc à un mois d'intervalle, pratiquons 2 injections de 1 cc d'anatoxine pour la 1^{re} et 1 cc 1/2 pour la 2^e. Huit jours après la 2^e, faire une 3^e de 1 cc 1/2. (Les doses sont les mêmes pour les enfants.)

En cas de vaccinations associées anatoxine+TAB par exemple, le mélange se prépare ex-temporaneum dans la même seringue.

Les injections sont pratiquées dans le tissu cellulaire sous-cutané de la région abdominale ou de la région sous-épineuse.

Avec l'anatoxine pure, on ne constate aucune réaction; l'individu vacciné peut poursuivre ses occupations.

Avec le mélange TAB-anat., pour parer aux réactions vaccinales propres au TAB, le jour de cette injection le sujet sera mis au repos et soumis à une diète hydrique ou lactée.

L'anatoxine tétanique est délivrée par l'Institut Pasteur en boîtes de 3 ampoules de 1 cm³ 1/2. Ce procédé d'immunisation est actuellement à la disposition de tous les médecins praticiens qui voudraient en faire usage.

CONCLUSION

Dans cette relation nous nous sommes efforcé de montrer avec quelle rigueur expérimentale Ramon et Zoeller ont poursuivi leurs recherches sur l'anatoxine tétanique et son utilisation pratique. Aussi peut-on affirmer que grâce à cette dernière, nous avons le moyen de nous prémunir efficacement contre la toxi-infection tétanique. C'est aux médecins maintenant de ne pas négliger pareille arme.

A qui s'adresse cette vaccination? A tous ceux que leur profession ou leurs conditions d'existence expose à une blessure quelconque, c'est-à-dire à tout le monde.

Sa généralisation serait souhaitable mais malheureusement l'inertie est difficile à vaincre; on peut constater qu'à quelques exceptions près, seuls se soumettent à la vaccination antityphoïdique ceux pour qui elle est obligatoire, les militaires par exemple!

Nous souhaitons que le médecin ne reste pas indifférent à cette question et à notre avis, le praticien devrait, à l'occasion d'une injection de sérum antitétanique à un traumatisé — soumettre celui-ci à une vaccination à l'anatoxine — qui signifierait sécurité et tranquillité pour le blessé et pour lui-même.

Vu et permis d'imprimer,
Vu le Doyen :
BALTHAZARD.

Vu :
Le Président :
P. CARNOT.

Le Recteur de l'Académie de Paris :
L. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

L'ANATOXINE TETANIQUE (1)

- (1) Voir les publications concernant l'anatoxine diphtérique.
- G. Ramon.* — C.R. Ac. des Sciences, tome CLXXVII, p. 1338, 1923.
- Paris Médical, 6-12-1924.
- Annales I.P., 1925, p. 1.
- G. Ramon et P. Descombey.* — C.R. Soc. de Biologie 95, 1026, p. 434.
- P. Descombey.* — Propriétés de l'anatoxine tétanique, C.R. Soc. Biol. 91, 1924, p. 239.
- Annales I.P., 1925, p. 485.
- C.R. Soc. Biol. 1926, pp. 253 et 315.
- Thèse Paris 1927.
- A. Berthelot et Ramon.* — Sur les agents de transformation des toxines et anatoxines. C.R. Soc. Biol. 96, 1927, p. 30.

ETUDE EXPERIMENTALE DE L'ANATOXINE

G. Ramon. — Compte rendu Ac. Sciences 1923, t. 177, p. 1338.

— Annales I.P. 1924, t. 38, p. 1.

— C.R. Ac. des Sc. 1925, t. 181, p. 157.

— Bull. et Mém. de l'Ac. Véter. 1925, t. 101, pp. 227 et 348.

— Annales I.P. 1926, t. 40, p. 1.

G. Ramon et P. Descombey. — Sur l'immunisation antitétanique et sur la production de l'antitoxine tétanique. C.R. Soc. Biol. 17 oct. 1925, tome XVIII, p. 898.

— L'anatoxine tétanique et la prophylaxie du tétanos chez le cheval et les animaux domestiques. Bul. de la Soc. Cent. Méd. Vét., tome CIII 1927, 4010.

— C.R. Soc. Biol. 1930, t. 103, p. 1202.

G. Ramon et E. Grasset. — Recherches sur le passage des toxines-anatoxines-antitoxines à travers les parois du tube digestif. An. I.P. août 1927, tome XLI.

— Sur l'immunité active et passive vis-à-vis de la toxi-infection tétanique chez le cobaye. C.R. Soc. Biol. 22 oct. 1927, t. XCVII, p. 1133.

G. Ramon et A. Lafaille. — Sur l'immunité antitétanique. C.R. Soc. Biol. 25 juillet 1925, tome XCH, p. 582.

G. Ramon et L. Lemétayer. — Sur l'aptitude à la production de l'antitoxine tétanique de chevaux antérieurement vaccinés contre le tétanos. C.R. Soc. Biol. 10 janvier 1921, tome CVI, pp. 21 et 23.

— A propos de l'augmentation de production de l'antitoxine tétanique par addition à l'antigène de substances non spécifiques. C.R. Soc. Biol., 17 janv. 31, tome CVI, p. 71.

G. Ramon et Ch. Zœller. — C.R. Ac. des Sciences 1926, t. 182, p. 245.

— C.R. Soc. Biol. 1929, t. 100, p. 92.

P. Descombey. — Vaccination du cheval par l'anatoxine tétanique. *Annales I.P.* 1925, N° 39, p. 485.

— Sur la vaccination antitétanique du cheval. Durée de l'immunité. *C.R. Soc. Biol.* 20 janv. 25, t. XCIV, p. 253.

— Immunisation antitétanique du cheval. Effet des injections d'anatoxine sur des sujets antérieurement vaccinés. *C.R. Soc. Biol.* 6 février 26, t. XCIV, p. 315.

— Thèse pour le Doct. Vét. 1927, Paris.

— Sur une méthode de production intensive de l'antitoxine tétanique. *Ann. I.P.* 1930, t. 45, p. 373.

Glenny. — Sur l'addition à l'antigène de substances non spécifiques. *The Journ. of Pathol. and. Bacter.* 1926, t. 29, p. 32.

— *The Journ. of Pathol. and. Bacter* 1926, t. 31, p. 413.

— *British Méd. Journ.* 1930, p. 244, n° 3632.

Lumière et Mme Grange. — Action leucogénétique des injections de tapioca. *Journ. de physiol. et de path. gén.* 1929, t. 27, p. 507.

L. Nattan-Larrier, G. Ramon et E. Grasset. — Recherches sur le passage des toxines et des antitoxines à travers le placenta. *C.R. Soc. Biol.* 29 janv. 27, t. XVI, p. 241.

Essais d'immunisation de l'animal par l'anatoxine tétanique associée à des agents chimothérapiques. *C.R. Soc. Biol.* 16 juillet 27, t. XCVII, p. 451.

— De l'immunité antitétanique chez le nouveau-né. *C.R. Ac. des Sc.*, t. 183, p. 458, 9 août 26.

Schmidt. — De l'influence du tapioca sur la production d'antitoxine. *C.R. Soc. Biol.* 1926, t. 94, p. 606.

V. Soituz. — Essai sur la relation entre l'augmentation de production d'antitoxine et l'hyperleucocytose provoquée. *C.R. Soc. Biol.* 17 janv. 31, tome CVI, p. 77.

L'ANATOXINE ET LA PROPHYLAXIE DU TETANOS

CHEZ L'HOMME

G. Ramon. — Méthodes nouvelles d'immunisation active. Les vaccinations anatoxiques. Les vaccinations associées. *Revue Méd. Française*, avril 1930.

Ch. Zøller. — La réactivité spécifique naturelle ou acquise. *Presse méd.* 25 juillet 25.

— La vaccination contre le tétanos par l'anatoxine tétanique. *Revue de Méd. universelle*. Mai 1927.

— La vaccination de l'homme contre le tétanos. *Bull. intern. Méd. Pharm. Mil.*, juin 27.

— De la stabilité de l'immunité antitétanique par l'anatoxine. *Ann. I.P.*, août 27.

— Valeur curative de l'anatoxine tétanique. *C.R. Soc. Biol.*, 12 nov. 27.

— La vaccination contre le tétanos par l'anatoxine tétanique. *Archives de Méd. et Pharm. Mil.*, juillet 28.

— A propos du traitement du tétanos. *Soc. Méd. Mil.*, novembre 1928.

— Rapport à M. le Ministre de la Guerre sur l'emploi de la vaccination antitétanique dans l'armée, 29 nov. 1928.

— La vaccination contre le tétanos par l'anatoxine tétanique. *Notes prat. d'Actual. Méd.*, septembre 1929.

— La protection de l'homme contre le tétanos. La vaccination par l'anatoxine. *Revue Méd. Française*, avril 1930.

Ramon et Zøller. — De la valeur antigène de l'anatoxine tétanique chez l'homme. *C.R. Acad. des Sc.*, 11 janv. 1926, t. 182, p. 245.

— *C.R. Acad. des Sc.* 1925, p. 485.

Zœller et Ramon. — Paris Médical 1926, p. 457.

- Les conditions biologiques de la vaccination antitétanique par l'anatoxine chez l'homme. Bul. Ac. Méd., 2 février 1926, tome XCV, n° 5.

Ramon et Zœller. — Les vaccins associés par union d'une anatoxine et d'un vaccin microbien ou par mélange d'anatoxines. C.R. Soc. Biol. 16 janv. 1926. C.R. Ac. Sc. 1926, t. 183, p. 215.

Zœller et Ramon. — L'anatoxine tétanique et la vaccination de l'homme contre le tétanos. Soc. de Méd. Milit., 1^{er} fév. 26.

- L'immunité antitétanique par l'anatoxine chez l'homme. Presse Méd. 17 avril 1926.

- Les vaccinations par vaccins associés. Paris Méd. juin 26.

G. Ramon et Zœller. — De l'influence des facteurs non spécifiques dans l'apparition et le développement de l'immunité antitoxique. Soc. Méd. des Hôp. 30 juillet 26.

- Les acquisitions théorique et pratique dues à l'anatoxine tétanique. Paris Médical, 4 décembre 1926.

- L'anatoxine tétanique et l'immunisation active de l'homme vis-à-vis du tétanos. Ann. I.P. août 1927, tome XLI, p. 805.

Ramon et Zœller. — Nouveaux résultats concernant la vaccination de l'homme contre le tétanos. C.R. Soc. Biol., 12 janv. 1929. T.C., p. 22.

Ch. Zœller et V. Descamps. — La fixation du complément chez les sujets vaccinés par l'anatoxine tétanique. C.R. Soc. Biol., 23 oct. 1926, tome XCV, p. 1031.

Nattan-Larrier, Ramon et Grasset. — De l'immunité antitétanique chez le nouveau-né. C.R. Ac. des Sc., tome 183, p. 458, 9 août 1926.

IMPRIMERIE moderne
E. MOUYSSET
145 bis, Rue d'Alsia

PARIS-XIV

